

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-92070

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/24		M		
	9/08	E		
A 6 1 M 1/14	5 2 3			

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平6-258719	(71) 出願人	000191766 森下ルセル株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号
(22) 出願日	平成6年(1994)9月27日	(72) 発明者	中野 泰治 滋賀県草津市野路町1776番地
		(72) 発明者	三好 稔美 滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823番地1号
		(72) 発明者	野村 繁幸 滋賀県野洲郡野洲町南桜1460番地75号
		(72) 発明者	弓狩 康三 神奈川県鎌倉市今泉台7丁目3番8号

(54) 【発明の名称】 血液透析用剤

(57) 【要約】

【構成】 少なくとも Na^+ 、 Ca^{++} 、 Cl^- 及び HCO_3^- を含有する透析液の調製に必要な電解質のうち、重炭酸塩以外の1種以上及びpH調整剤としての薬理学的に許容される有機酸を含有する第1剤と、重炭酸塩及び前記で使用された残りの電解質を含有する第2剤との混合物である血液透析用剤。

【効果】 本発明の血液透析用剤は、有機酸と重炭酸塩とが被覆層により分離されているため、長期間の保存が可能になり、取り扱い易く、かつ、その所定量を水に溶解するだけで透析用剤がすみやかに調製できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも Na^+ 、 Ca^{++} 、 Cl^- 及び HCO_3^- を含有する透析液の調製に必要な電解質のうち、重炭酸塩以外の1種以上及びpH調整剤としての薬理学的に許容される有機酸を含有する第1剤と、重炭酸塩及び前記で使用された残りの電解質を含有する第2剤との混合物である血液透析用剤において、第1剤又は/及び第2剤が塩化ナトリウム、塩化カリウム及びブドウ糖からなる群から選ばれた1種又は2種以上との組み合わせからなる被覆層で覆われた血液透析用剤。

【請求項2】 前記有機酸が酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸及びリンゴ酸からなる群から選ばれた1種又は2種以上である請求項1に記載の血液透析用剤。

【請求項3】 炭酸ガスで置換された防湿容器に乾燥剤と共に収納されることを特徴とする請求項1又は2に記載の血液透析用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、炭酸水素イオンを含有する透析液、すなわち重曹透析液を調製するための製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 近年、下記のような重曹透析液の需要が増加している。

Na^+	120~150	mEq/l
K^+	0.5~3.0	mEq/l
Ca^{++}	1.5~4.5	mEq/l
Mg^{++}	0.5~2.0	mEq/l
Cl^-	90~135	mEq/l
HCO_3^-	20~35	mEq/l
CH_3CO_2^-	5~10	mEq/l
ブドウ糖	0~2.5	g/l

しかし、このような組成の透析液は、1人1回の血液透析に大量（約350リットル）使用され、しかも製剤的に不安定なことから、使用直前に調製せざるを得ず、各種電解質の正確な秤量、溶解、pH調整など煩雑な作業を要するものであった。

【0003】 そこで前記作業を軽減するものとして、1人1回分の包装単位で、必要な成分中の炭酸水素ナトリウムを別にした濃厚原液（約11リットル）が市販されるようになった。しかし、運搬、保管場所、透析液調製時の取扱い等において十分改良されたとは言えず、その後も種々の提案がなされている。例えば、特開平3-74331号公報には、重曹透析液調製に必要な成分を、カルシウム成分を含み炭酸水素ナトリウムを含まない群と炭酸水素ナトリウムを含みカルシウム成分を含まない群とに分け、前者にはpH調整剤としての酢酸を含ませ、両群をそれぞれ造粒して混合した透析用剤が開示されている。この発明は、所定量の透析用剤を単に計算量

の水に溶解するだけで重曹透析液の調製ができるようにしたものであるが、pH調整剤として液体の酸が使用されているため、たとえ少量であっても経時的に酸と炭酸水素ナトリウムの反応が進み、炭酸水素イオン含量の減少をもたらす虞があり、さらには、長期保存中に造粒物の凝集が生じ、取扱いに不便を来す可能性があるなどの問題点を有している。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、重曹透析液を調製するために必要な電解質とpH調整剤として酸を含む固形製剤であって、安定性に優れ、取り扱い易く、用時、水に速やかに溶ける血液透析用剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、血液透析用剤に必要な各電解質、さらには必要に応じて添加するブドウ糖の安定性及び吸湿性について考慮しながら、pH調整剤をも含めた安定な固形製剤の可能性について鋭意研究した。その結果、pH調整剤として薬理学的に許容される有機酸を使用し、相互に反応し易い成分を群分けし顆粒剤とし、更にその顆粒剤の一方又は両方の表面を配合変化を起こさない成分で覆うことにより前記課題が解決できることを見出した。本発明はその知見に基づいて完成したものである。

【0006】 すなわち、本発明は、少なくとも Na^+ 、 Ca^{++} 、 Cl^- 及び HCO_3^- を含有する透析液の調製に必要な電解質のうち、重炭酸塩以外の1種以上及びpH調整剤としての薬理学的に許容される有機酸を含有する第1剤と、重炭酸塩及び前記で使用された残りの電解質を含有する第2剤との混合物である透析用剤において、第1剤又は/及び第2剤が塩化ナトリウム、塩化カリウム及びブドウ糖からなる群から選ばれた1種又は2種以上との組み合わせからなる成分で被覆された血液透析用剤を提供するものである。

【0007】 前記有機酸として酢酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸及びリンゴ酸等を挙げることができ、なかでもクエン酸が好ましい。これらの有機酸は1種のみならず2種以上使用することができる。

【0008】 本発明に用いられる電解質は、薬理学的に許容されるものでなければならない。例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、グルコン酸カルシウム等をあげることができる。本発明を構成する製剤は、上記のような電解質と共に、血中に含まれるその他の成分、例えばブドウ糖を含むことができる。

【0009】 本発明の第2剤に含まれる成分としては、炭酸水素ナトリウム及び塩化ナトリウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム及びブドウ糖からな

る群から選ばれた1種又は2種以上との組み合わせが安定性に優れ、好ましい。

【0010】本発明の透析用剤に含まれる成分の好ましい配合範囲を、透析液調製後の組成範囲で示せば下記の如くであり、そのpHは7.0~8.0、より好ましくは7.2~7.6である。

Na ⁺	120~150	mEq/l
K ⁺	0~4	mEq/l
Ca ⁺⁺	1~6	mEq/l
Mg ⁺⁺	0~2	mEq/l
Cl ⁻	90~135	mEq/l
CH ₃ CO ₂ ⁻	0~15	mEq/l
HCO ₃ ⁻	10~40	mEq/l
ブドウ糖	0.1~10	g/l

【0011】本発明の血液透析用剤を製造するに当たり、電解質ないしブドウ糖等の配合量、あるいは第1剤と第2剤との混合比は、例えば前記範囲内の各溶質濃度を設定し、各成分を供給する電解質等の組み合わせを決めることにより逆算することができる。

【0012】本発明に係る顆粒剤の造粒方法は、特に限定されず、乾式造粒法、押出し造粒法、流動層造粒法又は転動流動造粒法等の何れでもよく、また、幾つかの方法を組み合わせてもよい。なお、配合する電解質等は造粒前に粉碎し、粒子径が約250μm以下の粉末にして使用することができ、好ましくは粒子径が約100μm以下の粉末にして使用するのがよい。粉末の粒子径が250μmを超えると機械的強度が不十分な造粒物が得られ、更に水に対する溶解速度が遅くなるので好ましくない。

【0013】本発明の血液透析用剤を製造する場合、例えば、カルシウム塩及びマグネシウム塩及び有機酸を含む重炭酸塩を含まない群（第1剤）と重炭酸塩を含むマグネシウム塩、カルシウム塩及び有機酸を含まない群（第2剤）の成分を各群毎にサンプルミル（不二パウダル社製）等の粉碎機で微粉化し、混合、練合し、一般に使用される造粒機及び整粒機を用いて顆粒を造粒及び整粒し、乾燥する。次に、塩化ナトリウム、塩化カリウム及びブドウ糖からなる群（被覆層）を前記と同様に微粉化する。先に得られた第1剤又は第2剤の顆粒を遠心流動造粒装置（フロイント産業社製）に入れ、回転させ、結合剤として適量のブドウ糖を噴霧しながら前記微粉末（被覆層）を添加し、被覆する。添加終了後、通常の方法で乾燥することにより目的の顆粒剤を得る。また、第2剤の造粒に関しては、サンプルミル（不二パウダル社製）等の粉碎機で微粉化し、十分に混合した混合末をローラーコンパクター（ターボ工業社製）で造粒して得られる顆粒を第2剤としてもよい。さらに必ずしも第2剤は造粒する必要はなく成分の微粉末の混合物でも差し支えない。次に、得られた第1剤と第2剤の計算量を混合すればよい。

【0014】本発明の製造に用いられる結合剤は、成分

中のブドウ糖が使用されているため安全であり、また結合剤が強いので高強度で粉状化しにくい製剤を得ることができる。ブドウ糖は溶媒に適宜溶解して用いられるが、好ましい濃度としては0.5~5.5W/W%が適当である。溶媒としては、水単独を用いる場合の他、水にエチルアルコールなどを加えた混合溶媒を用いても良い。

【0015】第1及び第2剤の混合は、必ずしも均一に混合する必要がなく、例えば成人1人1回に使用する分を包装容器に充填し、密封して供給される。

【0016】本発明の血液透析用剤の保存容器に用いられる素材としては、実質的に防湿性及びガス非透過性のものであれば特に限定されないが、例えば、アルミのような金属の他、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル等あるいはアルミニウムの如き金属箔、ナイロン、セロファン等を、適宜二層ないし多層に積層したラミネートフィルムがあげられる。

【0017】前記のような包装形態の気密性容器に、炭酸ガス気流中乾燥剤と共に密封すると、より安定性を向上させることができるので好都合である。乾燥剤としてはシリカゲル、塩化カルシウム、炭酸カルシウム等が用いられる。

【0018】

【作用】このようにして得られる血液透析用剤は、有機酸を含む第1剤又は重炭酸塩を含む第2剤の少なくとも一方の顆粒を被覆することにより、成分間の反応を防ぐことができ、該製剤を混合しても変質や含量変化を来すことの無い安定な血液透析用剤が得られる。従って、使用に際し必要なすべての成分を含む製剤として提供でき、取り扱い易く、しかも長期保存が可能である。また、水にすみやかに溶解することから、調製が容易である。

【0019】

【実施例】以下、実施例及び試験例に基づいて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【実施例1】サンプルミル（不二パウダル製、粉碎機K11W-1）で粉碎した塩化マグネシウム99.1g、塩化カルシウム214.8g、塩化カリウム144.8g、塩化ナトリウム4860g、クエン酸194.4g及びブドウ糖486gを混合し、さらに270gの水を加えて練合した。この練合物を押出し造粒機を用いて造粒し、顆粒を得た。次に、常法に従い顆粒を乾燥した。一方、塩化ナトリウム122.1g及びブドウ糖45.4gを万能攪拌機（品川工業製、SD-02型）で攪拌し、サンプルミル（不二パウダル製、粉碎機K11W-1）で粉碎して微粉末を得た。先に造粒した顆粒700gを遠心流動造粒コーティング装置（フロイント産業社製、CF-360S型）に入れ、回転させ（回転数200rpm）、ブドウ糖溶液を噴霧しながら微粉末を添加し造粒後乾燥し、第1剤の顆粒を得た。

【0020】次に炭酸水素ナトリウム285.8g及び酢酸

5

ナトリウム55.7gをサンプルミル（不二パウダル製、粉碎機K I I W-1）で粉碎し混合後、6.0gの水を加えて練合した。この練合物を押出し造粒機を用いて造粒し、顆粒を得た。次に、常法に従い乾燥し、第2剤の顆粒を得た。

【0021】〔実施例2〕第1剤の顆粒は実施例1と同様にして、塩化マグネシウム99.1g、塩化カルシウム214.8g、塩化カリウム144.8g、塩化ナトリウム4860g、クエン酸194.4g及びブドウ糖486gから顆粒を得たのち、塩化ナトリウム122.1g及びブドウ糖45.4gをブドウ糖溶液を噴霧しながら微粉末を添加し造粒後乾燥して得た。次に炭酸水素ナトリウム285.8g及び酢酸ナトリウム55.7gをサンプルミル（不二パウダル製、粉碎機K I I W-1）で粉碎し十分混合した後、得られた混合物をローラーコンパクター（ターボ工業社製、WP90×30型）で造粒した後、ロールグラニュレーター（日本グラニュレータ製、GRN-1031型）で整粒し、第2剤の顆粒を得た。

【0022】〔実施例3〕サンプルミル（不二パウダル製、粉碎機K I I W-1）で粉碎した塩化マグネシウム99.1g、塩化カルシウム214.8g、塩化カリウム144.8g、塩化ナトリウム4860g、クエン酸194.4g及びブドウ糖486gを混合し、さらに270gの水を加えて練合した。この練合物を押出し造粒機を用いて造粒し、顆粒を得た。次に、常法に従い乾燥し、第1剤の顆粒を得た。

【0023】次に炭酸水素ナトリウム285.8g及び酢酸ナトリウム55.7gをサンプルミル（不二パウダル製、粉碎機K I I W-1）で粉碎し混合後、6.8gの水を加えて練合した。この練合物を押出し造粒機を用いて造粒し、顆粒を得た。次に、常法に従い顆粒を乾燥した。一方、塩化ナトリウム122.1g及びブドウ糖45.4gを万能攪拌機（品川工業製、SD-02型）で攪拌し、サンプルミル（不二パウダル製、粉碎機K I I W-1）で粉碎して微

6

粉末を得た。先に造粒した顆粒700gを遠心流動造粒コーティング装置（フロイント産業社製、CF-360S型）に入れ、回転させ（回転数200rpm）、ブドウ糖溶液を噴霧しながら微粉末を添加し造粒後乾燥し第2剤の顆粒を得た。

【0024】〔比較例1〕サンプルミル（不二パウダル製、粉碎機K I I W-1）で粉碎した塩化マグネシウム99.1g、塩化カルシウム214.8g、塩化カリウム144.8g、塩化ナトリウム5907g、クエン酸194.4g、ブドウ糖972.16g、炭酸水素ナトリウム2449.6g及び酢酸ナトリウム477.3gを混合し、さらに470.6gの水を加えて練合した。この練合物を押出し造粒機を用いて造粒し、顆粒を得た。得られた顆粒を常法により乾燥し、比較製剤を得た。

【0025】〔試験例1〕実施例1で得られた透析用剤を、1）乾燥剤及び炭酸ガス置換なし、2）乾燥剤としてシリカゲルを収納、3）容器を炭酸ガス置換、4）乾燥剤としてシリカゲルを収納し、かつ容器を炭酸ガス置換の4条件で、それぞれガラス瓶に入れ、密封して40℃に4週間保存し経時的にサンプリングして、色差（ ΔE ）、凝集の有無、溶解後の炭酸水素イオン濃度及びpHを測定した。なお、試料は、第1剤の顆粒を7.749g、第2剤の顆粒を3.011gを混合してガラス瓶に入れ保存した。また、色差は初期値を対照とし、色差計（日本電色工業社製、 $\Sigma 80$ 型）を用いて測定した。炭酸水素イオン及びpHは、試料10.76gを精製水に溶かして1000mlとし、それぞれイオンクロマトグラフィー（横河電機社製、IC-500S型）及びpHメータ（堀場製作所製、F-16型）を用いて測定した。それらの結果を、表1に示した。

【0026】

【表1】

試料 番号	試験 項目	保存期間(週)		
		0	2	4
1	外 観	凝集無し	凝集無し	凝集無し
	色 差		2.05	3.64
	pH	7.21	7.27	7.39
	HCO ₃ ⁻ 含量(%)	100	96.4	97.4
2	外 観	凝集無し	凝集無し	凝集無し
	色 差		0.98	1.09
	pH	7.21	7.26	7.24
	HCO ₃ ⁻ 含量(%)	100	98.6	99.8
3	外 観	凝集無し	凝集無し	凝集無し
	色 差		1.56	2.68
	pH	7.21	7.22	7.28
	HCO ₃ ⁻ 含量(%)	100	97.5	98.8
4	外 観	凝集無し	凝集無し	凝集無し
	色 差		0.53	0.63
	pH	7.21	7.23	7.22
	HCO ₃ ⁻ 含量(%)	100	100.1	100

【0027】以上の結果から、シリカゲルと共に収納することにより着色が抑制され、炭酸ガスで置換することにより炭酸水素イオン含量が安定に維持されることが明らかとなった。また、いずれにおいても凝集は認められず、数分以内に速やかに溶解した。

【0028】〔試験例2〕実施例1～3及び比較例1で得られた透析用剤を、乾燥剤としてシリカゲルを収納し、かつ容器を炭酸ガス置換した条件で、それぞれガラス瓶に入れ、密封して40℃に4週間保存し経時的にサンプリングして、色差(ΔE)、凝集の有無、溶解後の炭酸水素イオン濃度及びpHを測定した。なお、実施例1及び2では第1剤の顆粒を7.749g、第2剤の顆粒を3.0

11g、実施例3では第1剤の顆粒を6.172g、第2剤の顆粒を4.588g、比較例1では10.76gをそれぞれガラス瓶に入れ保存した。また、色差は初期値を対照とし、色差計(日本電色工業社製、Σ80型)を用いて測定した。炭酸水素イオン及びpHは、試料10.76gを精製水に溶かして1000mlとし、それぞれイオンクロマトグラフィー(横河電機社製、IC-500S型)及びpHメータ(堀場製作所製、F-16型)を用いて測定した。それらの結果を、表2に示した。

【0029】

【表2】

試料 番号	試験 項目	保存期間(週)		
		0	2	4
実施例1	外観	凝集無し	凝集無し	凝集無し
	色差		0.53	0.63
	pH	7.21	7.23	7.22
	HCO ₃ ⁻ 含量(%)	100	100.1	100
実施例2	外観	凝集無し	凝集無し	凝集無し
	色差		0.62	0.71
	pH	7.23	7.25	7.26
	HCO ₃ ⁻ 含量(%)	100	100	98.9
実施例3	外観	凝集無し	凝集無し	凝集無し
	色差		0.80	0.92
	pH	7.19	7.20	7.26
	HCO ₃ ⁻ 含量(%)	100	99.5	99.9
比較例1	外観	凝集無し	凝集無し	凝集無し
	色差		2.71	3.32
	pH	7.28	7.35	7.42
	HCO ₃ ⁻ 含量(%)	100	97.3	90.5

【0030】以上の結果から、有機酸と重炭酸塩を直接接触しないようにすることにより、長期間保存後も炭酸水素ナトリウム含量及びpHに変化がなく安定であった。また、いずれにおいても凝集は認められず、数分以内に、速やかに溶解した。

【0031】

【発明の効果】本発明の血液透析用剤は、前記のように第1剤又は第2剤の少なくとも一方の顆粒が被覆層により分離されているので、長期間の保存が可能な製剤であり、一包装中に必要な成分をすべて含んでいることから

40 取扱いが容易である。